



PCT / IB 98 / 00625

24.04.98

09 / 403724

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D	29 APR 1998
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

PRIORITY DOCUMENT

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, - 3. April 1998

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentgesuche
Demandes de brevet
Domande di brevetto

U. Kohler

1980



Patentgesuch Nr. 1997 0966/97

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

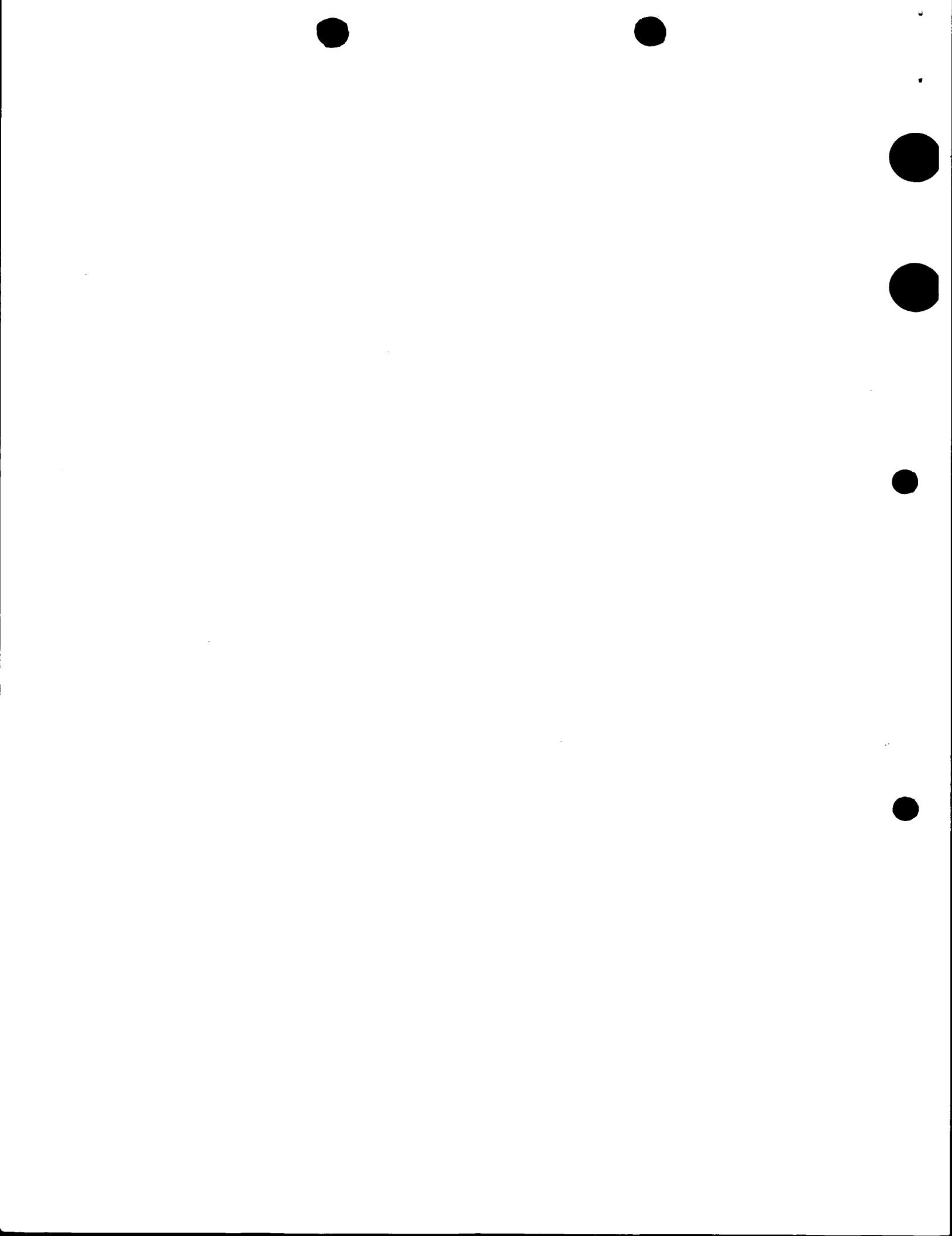
Titel:
Neurotrypsin.

Patentbewerber:
Prof. Dr. Peter Sonderegger Biochemisches Institut Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
8057 Zürich

Vertreter:
Patentanwaltsbüro Zink
Birchlistrasse 11
8173 Riedt-Neerach

Anmeldedatum: 26.04.1997

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07K, C12N, C12P



Neurotrypsin

Die vorliegende Erfindung betrifft Neurotrypsine und ein Medikament, welches diese Substanzen enthält oder auf diese Substanzen einwirkt

5

Neurotrypsin ist eine neu entdeckte Serinprotease, welche vor allem im Gehirn und in der Lunge exprimiert wird; die Expression im Gehirn findet fast ausschliesslich in Nervenzellen statt.

10

Neurotrypsin hat eine bisher nicht gefundene Domänenzusammensetzung: Neben der Protease-Domäne findet man 3 oder 4 SRCR (Scavenger Receptor Cysteine-Rich)-Domänen und eine Kringle-Domäne. Es ist hervorzuheben, dass die Kombination von Kringle- und SRCR-Domänen bisher noch nie in Proteinen gefunden wurde. Am Aminoterminus des Neurotrypsin-Proteins befindet sich ein Segment von über 60 Aminosäuren, welches einen ausserordentlich hohen Anteil von Prolin und basischen Aminosäuren (Arginin und Histidin) aufweist.

15

Die Erfindung ist durch die Merkmale in den unabhängigen Ansprüchen gekennzeichnet. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.

20

Die neu gefundenen Neurotrypsine

25

- Neurotrypsin des Menschen (Verbindung der Formel I),
- Neurotrypsin der Maus (Verbindung der Formel II)

unterscheiden sich strukturell sehr stark von den bisher bekannten Serinproteasen.

30

Die bezüglich der Protease-Domäne strukturell am nächsten mit den neuen Verbindungen verwandte Serinprotease, nämlich Plasmin (des Menschen), weist eine Aminosäuresequenz-Identität von lediglich 44% auf.

Das Prolin-reiche, basische Segment am Aminoterminus weist eine gewisse Ähnlichkeit auf zu basischen Segmenten der Netrine und der Semaphorine/Collapsine. Aufgrund dieses Segmentes ist es wahrscheinlich, dass 5 Neurotrypsin mittels Heparin-Affinitätschromatographie angereichert werden kann.

Die Neurotrypsine des Menschen (Verbindung der Formel I), und der Maus (Verbindung der Formel II) weisen unter sich eine sehr hohe strukturelle Ähnlichkeit auf.

10

Die Identität der Aminosäuresequenzen der nativen Proteine der Verbindungen der Formeln I oder II beträgt 81%.

Das Neurotrypsin des Menschen (Verbindung der Formel I) weist eine 15 codierende Sequenz von 2625 Nucleotiden auf. Das codierte Peptid der Verbindung der Formel I ist 875 Aminosäuren lang und enthält ein Signalpeptid von 20 Aminosäuren. Das Neurotrypsin der Maus (Verbindung der Formel II) weist eine codierende Sequenz von 2283 Nucleotiden auf. Das codierte Protein der Verbindung der Formel II ist 761 Aminosäuren lang und enthält ein Signalpeptid von 21 Aminosäuren. 20 Der Grund für die grössere Länge des Neurotrypsins des Menschen liegt darin, dass dieses 4-SRCR-Domänen aufweist, während das Neurotrypsin der Maus nur 3 SRCR-Domänen hat.

Die bei beiden Verbindungen (Verbindung der Formel I und Verbindung der 25 Formel II) vorhandenen Domänen weisen einen hohen Grad von Sequenzähnlichkeit auf. Die einander entsprechenden SRCR-Domänen der Verbindungen der Formeln I und II weisen eine Aminosäuresequenzidentität von 81% bis 91% auf. Die entsprechenden Kringle-Domänen haben eine Aminosäuresequenzidentität von 75%. Ein hoher Grad von Ähnlichkeit besteht vor allem auch in der enzymatisch aktiven 30 (d.h. proteolytischen) Domäne (90% Aminosäuresequenzidentität).

06.6.97

- 3 -

Die Proteasedomänen der Neurotrypsin des Menschen (Verbindung der Formel I) und der Maus (Verbindung der Formel II) sind im Folgenden gegeneinander aufgereiht, um den hohen Grad von Sequenzidentität zu illustrieren.

CGLRLLHRRQKRIIGGKNSLRGGWPWQVSLRLKSSHGDGRLLCGATLLSS	50
. : . : .	
CGLRLLHRRQKRIIGGNNSLRGAWPWQASLRLRSAHGDGRLLCGATLLSS	
CWVL TAAHCF KRYGNSTRSYAVRVDYHTLVPEEFEEEIGVQQIVIHCHEY	100
.	
CWVL TAAHCF KRYGNNSRSYAVRVDYHTLVPEEFEQEIGVQQIVIHRNY	
RPDRSDYDIALVRLQGPÉEQCARFSSHVLPAACLPLWRERPQKTASN CYIT	150
: : .	
RPDRSDYDIALVRLQGPGEQCARLSTHVLPACLPLWRERPQKTASNCHIT	
GWGDTGRAYSRTLQQAAIPLLPKRFCEERYKGRFTGRMLCAGNLHEHKRV	200
:	
GWGDTGRAYSRTLQQAAVPLL PKRFCKERYKGLFTGRMLCAGNLQEDNRV	
DSCQGDGGPLMCERPGESVVVYGVTSWGYGCGVKDSPGVYTKVSAFVPW	250
:	
DSCQGDGGPLMCEKPDESVVVYGVTSWGYGCGVKDTPGVYTRVPAFVPW	
I KSVTKL	258
.	
I KSVTSL	

- 5 Von den in den Vergleich einbezogenen 258 Aminosäuresequenzpositionen sind 233 in beiden Verbindungen (Verbindung der Formel I und Verbindung der Formel II) mit der gleichen Aminosäure besetzt (markiert mit senkrechten Strichen).

Verglichen mit den bekannten Serinproteasen ist für die erfindungsgemässen Neurotrypsine einzigartig, dass sie gemäss bisherigen Erkenntnissen in ausgeprägtem Masse von Nervenzellen exprimiert werden. Ein anderes Organ mit starker Expression von Neurotrypsin ist die Lunge (siehe 5 Gschwend et al., Mol. Cell. Neurosci., in press, 1997).

Die den Strukturen der Verbindungen der Formeln I oder II am stärksten gleichenden Proteine sind Serin-Proteasen, wie Gewebe-Plasminogenaktivator (tPA), Urokinase-Plasminogenaktivator (uPA), Plasmin, Trypsin, Apolipoprotein (a), 10 Coagulation-Factor XI, Neuropsin, und Acrosin.

Im erwachsenen Gehirn werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorwiegend in der Grosshirnrinde, dem Hippocampus und der Amygdala exprimiert.

15 Im erwachsenen Hirnstamm und Rückenmark werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorwiegend in den motorischen Nervenzellen exprimiert. Eine etwas schwächere Expression ist in den Nervenzellen der oberflächlichen Schichten des Hinterhorns des Rückenmarks zu finden.

20 Im erwachsenen peripheren Nervensystem werden die erfindungsgemässen Verbindungen in einer Subpopulation der Spinalganglienurone exprimiert.

Das Gen-Expressionsmuster der erfindungsgemässen Verbindungen im Gehirn ist äusserst interessant, weil diese Moleküle im adulten Nervensystem vor 25 allem in Nervenzellen derjenigen Regionen exprimiert werden, denen eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisfunktionen zugeschrieben wird.

Das Gen-Expressionsmuster der erfindungsgemässen Verbindungen in der Grosshirnrinde (vor allem Schicht V und VI) ist äusserst interessant, weil eine 30 Reduktion der zellulären Differenzierung in der Grosshirnrinde in Assoziation mit Schizophrenie gefunden wurde.

Eine andere hervorzuhebende Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, dass sie von den Nervenzellen sezerniert werden.

Diese Tatsache - zusammen mit der Funktion als Protease und dem Expressionsmuster im sich entwickelnden und adulten Gehirn - lassen eine Rolle der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Regulation der extrazellulären Proteolyse in Gehirnarealen vermuten, welche an der Verarbeitung und Speicherung von erlernten Verhaltensweisen, erlernten Gefühlen oder von Gedächtnisinhalten beteiligt sind.

10

Zusammen mit kürzlich gefundener Evidenz für eine Rolle von extrazellulären Proteasen bei der neuralen Plastizität, lässt das Expressionsmuster vermuten, dass die proteolytische Wirkung von Neurotrypsin eine Rolle innehaltet bei strukturellen Reorganisationen im Rahmen von Lern- und Gedächtnis-Operationen, 15 zum Beispiel Operationen, welche der Verarbeitung und Speicherung von erlernten Verhaltensweisen, erlernten Gefühlen oder von Gedächtnisinhalten beteiligt sind.

Das Gen-Expressionsmuster der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rückenmark und in den Spinalganglien ist interessant, weil diese Moleküle im adulten 20 Nervensystem in Nervenzellen derjenigen Zellgruppierungen exprimiert werden, denen eine Rolle bei der Verarbeitung von Schmerz, sowie bei der Entstehung pathologischer Schmerzzustände zugeschrieben wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im Rahmen einer Studie 25 gefunden, welche zum Ziel hatte, Trypsin-ähnliche Serinproteasen im Nervensystem aufzuspüren.

Als erste wurde die Verbindung der Formel II entdeckt und charakterisiert (siehe Gschwend et al., Mol. Cell. Neurosci., in press, 1997).

30

Durch ein "Alignment" der Proteasedomänen von 7 bekannten Serinproteasen (tissue-type Plasminogenaktivator, urokinase-type Plasminogenaktivator, Thrombin, Plasmin, Trypsin, Chymotrypsin und pankreatische Elastase) in den

966-97

- 6 -

Regionen des Histidins und des Serins der katalytischen Triade der aktiven Stelle wurden die Sequenzen von sogenannten "Primer-Oligonucleotiden" für die Polymerasen-Kettenreaktion ermittelt.

5 Die Primer-Oligonucleotide wurden in einer Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) zusammen mit ss-cDNA aus Total-RNA aus Gehirnen von 10 Tage alten Mäusen eingesetzt und führten zur Amplifizierung eines cDNA-Fragments mit einer Länge von ungefähr 500 Basenpaaren.

10 Dieses cDNA-Fragment wurde erfolgreich zur Isolierung von weiteren cDNA-Fragmenten aus im Handel erhältlichen cDNA-Bibliotheken eingesetzt. Zusammen erstreckten sich die isolierten cDNA-Fragmente über die volle Länge des codierten Teils der Verbindung der Formel II.

15 Durch herkömmliche DNA-Sequenzierung wurde die vollständige Nucleotidsequenz und die davon abgeleitete Aminosäuresequenz der Verbindung der Formel II erhalten.

20 Die Verbindung der Formeln I wurde aufgrund ihrer ausgeprägten Ähnlichkeit mit der Verbindung der Formel II mittels herkömmlicher PCR kloniert.

Die eingesetzten Primer-Oligonucleotide wurden gemäss der bekannten Sequenz der Verbindung der Formel II synthetisiert.

25 Die Klonierung der Verbindung der Formel I wurde mittels zwei im Handel erhältlichen cDNA-Bibliotheken aus fötalem menschlichen Gehirn durchgeführt.

30 Diese Art der Klonierung kann auch zur Isolierung der homologen Verbindung anderer Spezies, wie Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Rind, Schaf, Schwein, Primaten, Vögel, Zebrafisch (*Brachydanio rerio*), *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* etc. verwendet werden.

- Die codierenden Nucleotidsequenzen können eingesetzt werden zur Erzeugung von Proteinen mit den codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II. Ein in unserem Labor praktiziertes Verfahren erlaubt die Produktion von recombinanten Proteinen in Myelomazellen als Fusionsprotein mit einer Immunoglobulin-Domäne (konstante Domäne der Leichten-Kette-Kappa). Das Konstruktionsprinzip ist im Detail beschrieben durch Rader et al. (Rader et al., Eur. J. Biochem. 215, Seiten 133-141, 1993). Das so von den Myelomazellen synthetisierte Fusionsprotein wurde durch Immunoaffinitätschromatographie mittels eines monoklonalen Antikörpers gegen die Ig-Domäne der Leichten-Kette-Kappa isoliert.
- 5 Mit der gleichen Expressionsmethode kann auch das native Protein einer Verbindung, ausgehend von der codierenden Sequenz, produziert werden.
- 10

Die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II können als Ausgangsverbindungen dienen für das Aufspüren und die Isolierung von Allelen der Verbindungen der Formeln I oder II. Sowohl die Polymerasen-Kettenreaktion, als 15 auch die Nucleinsäure-Hybridisierung können zu diesem Zweck eingesetzt werden.

Die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II können als Ausgangsverbindungen dienen für sogenannte "site-directed mutagenesis", um 20 Nucleotidsequenzen zu generieren, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen.

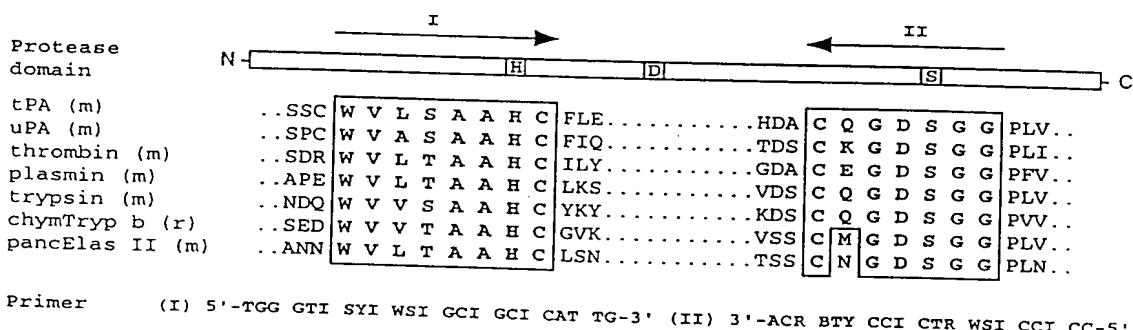
25 Die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II können als Ausgangsverbindungen dienen für die Herstellung von Sequenzvarianten durch sogenannte "site-directed mutagenesis".

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1:

cDNA-Klonierung der Verbindung der Formel II (Neurotrypsin der Maus)

5 Totale RNA wurde aus dem Gehirn von 10 Tage alten Mäusen (ICR-ZUR) gemäss der Methode von Chomczynski und Sacchi (1987) isoliert. Herstellung von einzelsträngiger cDNA erfolgte unter Benützung von Oligo(dT)-"Primer" und einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase (SuperScript RNase H-Reverse Transcriptase; Gibco-BRL, Gaithersburg, MD) gemäss den Instruktionen des Herstellers. Für die
10 Durchführung der Polymerasen-Kettenreaktion wurden ein "Primer" in Leserichtung gemäss einem Aminosäuresequenzabschnitt aus der Region des konservierten Histidins der katalytischen Triade und ein "Primer" in entgegengesetzter Richtung gemäss einem Aminosäuresequenzabschnitt aus der Region des konservierten Serins der katalytischen Triade der Serinproteasen synthetisiert. Die für die
15 Bestimmung der Oligonucleotid-Primer eingesetzten Aminosäuresequenzen und deren Ermittlung durch den Vergleich der Sequenzen von 7 bekannten Serinproteasen ist im folgenden dargestellt.



Die Proteasen-Domänen von 7 bekannten Serinproteasen (tissue-type-Plasminogenaktivator, Urokinase-type Plasminogenaktivator, Thrombin, Plasmin, Trypsin, Chymotrypsin und pankreatische Elastase) wurden im Bereich des konservierten Histidins und Serins der katalytischen Triade der aktiven Stelle gegeneinander aufgereiht. Die in diesen Regionen konservierten Aminosäuren wurden als Ausgangssequenz für die Bestimmung von degenerierten Primern

benutzt. Die Primersequenzen sind nach der Empfehlung der IUB-Nomenklatur (Nomenclature Committee, 1985) angegeben.

Die in der PCR eingesetzten Primer trugen zur Erleichterung einer späteren Klonierung zusätzlich die Restriktionsstellen *Eco*RI und *Bam*HI am 5'-Ende.

5

Folgende Primer wurden eingesetzt:

In Leserichtung (sense primers):

5'-GGGGAATTCTGGGT(C/G)(T/C)(T/A)(G/C)IGCIGCICA(T/C)TG-3'

10 In Gegenrichtung (antisense primers):

5'-GGGGATCCCCICCI(G/C)(A/T)(A/G)TCICC(C/T)T(G/C/T)(G/A)CA-3'.

Die Polymerasen-Kettenreaktion wurde unter Standard-Bedingungen mittels der DNA-Polymerase AmpliTaq (Perkin Elmer) gemäss den Empfehlungen des Produzenten durchgeführt. Das folgende PCR-Profil wurde eingesetzt: 93°C für 3 Minuten, gefolgt von 35 Zyklen von 93°C für 1 Minute, 48°C für 2 Minuten und 72°C für 2 Minuten. Im Anschluss an den letzten Zyklus wurde die Inkubation bei 72°C während weiteren 10 Minuten fortgesetzt.

20 Die amplifizierten Fragmente hatten eine Länge von ungefähr 500 Basenpaaren. Sie wurden mit *Eco*RI und *Bam*HI geschnitten und in einen Bluescript-Vektor eingefügt (Bluescript SK(-), Stratagene). Die resultierenden Klone wurden durch DNA-Sequenzbestimmung mittels der Dideoxy-Kettenterminations-Methode (Sanger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 2163-2167, 1977) auf einem automatisierten DNA-Sequenzergerät (LI-COR, Modell 4000L; Lincoln, NE) unter Benützung eines kommerziellen Sequenzerkits (SequiTherm long-read cycle sequencing kit-LC; Epicentre Technologies, Madison, WI) analysiert. Die Analyse führte zu einer 474 Basenpaare umfassenden Sequenz aus dem katalytischen Bereich der Serinproteasedomäne der Verbindung der Formel II.

30

Das 474 Basenpaar lange PCR-Fragment wurde zum Absuchen einer Oligo(dT)-"primed" Uni-ZAP-XR-cDNA-Bibliothek aus Gehirn von 20 Tage alten Mäusen (Stratagene; Cat. No. 937 319) eingesetzt. Es wurden 3×10^6 Lambda-

Plaques mittels des radioaktiv markierten PCR-Fragments unter hochstringenten Bedingungen (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) abgesucht und 24 positive Klone gefunden und isoliert.

5

Aus den positiven Lambda-Uni-ZAP-XR-Phagemid-Klonen wurde das entsprechende Bluescript-Plasmid nach der Standardmethode gemäss den Empfehlungen des Herstellers (Stratagene) durch *in vivo*-Exzision herausgeschnitten. Um die Länge der eingefügten Fragmente zu bestimmen, wurden die entsprechenden 10 Bluescript-Plasmid-Klone mit *SacI* und *KpnI* verdaut. Die Klone, welche die längsten Fragmente enthielten, wurden mittels DNA-Sequenzierung (wie oben beschrieben) und anschliessender Auswertung mittels der GCG-Software (Version 8.1, Unix; Silicon Graphics, Inc.) analysiert.

15

Da keiner der Klone die codierende Sequenz in voller Länge enthielt, wurde eine zweite cDNA-Bibliothek abgesucht. Die hierfür eingesetzte Bibliothek war eine Oligo(dT)- und "Random-Primed" cDNA Bibliothek in Lambda-Phagen (Lambda gt10), welche auf mRNA aus 15 Tage alten Maus-Embryonen basierte (oligo(dT)- and random-primed Lambda gt10 cDNA library; Clontech, Palo Alto, CA; Kat. No. ML 20 3002a). Als Sonde wurde ein radioaktiv markiertes DNA-Fragment (*AvaI/AatII*) vom 5'-Ende des längsten Kones der ersten Suche eingesetzt, und es wurden ungefähr 2×10^6 Plaques abgesucht. Dabei wurden 14 positive Klone gefunden. Die cDNA-Fragmente wurden mittels *EcoRI* herausgeschnitten und in den Bluescript-Vektor (KS(+); Stratagene) kloniert. Die Sequenzanalyse erfolgte wie oben beschrieben.

25

Man erhielt so die Nucleotidsequenz über die volle Länge der cDNA von 2361 resp. 2376 Basenpaaren der Verbindung der Formel II. Mit dem beschriebenen Verfahren der PCR-Klonierung können auch Varianten-Formen der Verbindungen der Formeln I und II gefunden und isoliert werden, beispielsweise deren Allele, oder 30 deren Splice-Varianten. Das beschriebene Verfahren des Absuchens einer cDNA-Bibliothek ermöglicht auch das Auffinden und die Isolierung von Verbindungen, welche unter stringenten Verbindungen an die codierenden Sequenzen der Formeln I und II hybridisieren.

Beispiel 2:

5 Klonierung der cDNA der Verbindung der Formel I (Neurotrypsin des Menschen)

Die Klonierung der cDNA der Verbindung der Formel I wurde auf der Grundlage der Nucleotid-Sequenz der Verbindung der Formel II durchgeführt. Als erster Schritt wurde ein Fragment der Verbindung der Formel I mittels 10 Polymerasenkettreaktion (PCR) amplifiziert. Als Matrize diente die DNA aus einer cDNA-Bibliothek vom Gehirn eines menschlichen Foetus (17.-18. Schwangerschaftswoche), welche auf dem Markt (Oligo(dT)- and random-primed, human fetal brain cDNA library in the Lambda ZAP II vector, Cat. No. 936206, Stratagene) erhältlich ist. Die synthetischen PCR-Primer enthielten, zur Erleichterung 15 der nachfolgenden Klonierung, die Restriktionsstellen Hind III und Xho I am 5'-Ende.

In Leserichtung (sense primers):

5'-GGGAAGCTTGGICA(A/G)TGGGGIACI(A/G)TITG(C/T)GA(C/T)-3'

20 In Gegenrichtung (antisense primer):

5'-GGGCTCGAGCCCCAICCTGTTATGTAAIAGTTG-3'

Die PCR wurde unter Standard-Bedingungen mittels der DNA-Polymerase 25 AmpliTaq (Perkin Elmer) gemäss den Empfehlungen des Produzenten durchgeführt. Das entstandene Fragment von 1116 Basenpaaren wurde in einen Bluescript-Vektor eingefügt (Bluescript SK(-), Stratagene). Ein 600 Basenpaare langes Hind III/Stu I-Fragment, entsprechend der 5'-Hälfte des 1116 Basenpaare langen PCR-Fragments, wurde zum Absuchen einer Lambda-cDNA-Bibliothek aus menschlichem foetalem 30 Gehirn (Human Fetal Brain 5'-STRETCH PLUS cDNA library; Lambda gt10; Cat. No. HL3003a; Clontech) eingesetzt. Es wurden 2×10^6 Lambda-Plaques mittels des radioaktiv markierten PCR-Fragments unter hochstringenten Bedingungen

(Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) abgesucht und 23 positive Klone gefunden und isoliert.

- Aus den positiven Lambda-gt10-Klonen wurden die entsprechenden cDNA-Fragmente mit EcoRI herausgeschnitten und in einen Bluescript-Vektor eingefügt (Bluescript KS(+), Stratagene). Die Sequenzierung erfolgte mittels der Dideoxy-Ketteterminations-Methode (Sanger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, Seiten 2163-2167, 1977), unter Verwendung eines kommerziellen Sequenzierkits (Sequi Therm long-read cycle sequencing kit-LC; Epicentre Technologies, Madison, WI) und Bluescript-spezifischen Primern.

- In einer alternativen Sequenzier-Strategie wurden die cDNA-Fragmente der positiven Lambda-gt10-Klone, unter Verwendung Lambda-spezifischer Primer, mittels PCR amplifiziert. Die Sequenzierung wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

- Die computerisierte Analyse der Sequenzen wurde mittels des Programmpakets GCG (Version 8.1, Unix; Silicon Graphics Inc.) durchgeführt.

- Man erhielt so die Nucleotid-Sequenz über die volle Länge der cDNA von 3350 Basenpaaren. Mit dem beschriebenen Verfahren der PCR-Klonierung können auch Varianten-Formen der Verbindungen der Formeln I oder II gefunden und isoliert werden, beispielsweise deren Allele, oder deren Splice-Varianten. Das beschriebene Verfahren des Absuchens einer cDNA-Bibliothek ermöglicht auch das Auffinden und die Isolierung von Verbindungen, welche unter stringenten Bedingungen an die codierenden Sequenzen der Formeln I oder II hybridisieren.

Beispiel 3:

Nachweis der codierten Sequenzen der Verbindungen I oder II mittels Antikörpern

5

Das mehr als 60 Aminosäuren lange Prolin-reiche, basische Segment am Aminoterminus der codierten Sequenz der Verbindungen der Formeln I oder II eignet sich gut für die Herstellung von Antikörpern mittels der Synthese von Peptiden und deren Einsatz zur Immunisierung. Wir haben aus dem Prolin-reichen, basischen

- 10 Segment am Aminoterminus der codierten Sequenz der Verbindung der Formel II zwei Peptidsequenzen mit einer Länge von 19, respektive 13, Aminosäuren zur Erzeugung von Antikörpern ausgewählt. Die Peptide hatten folgen Sequenzen:

Peptid 1: H₂N-SRS PLH RPH PSP PRS QX-CONH₂

Peptid 2: H₂N-LPS SRR PPR TPR F-COOH

15

Die beiden Peptide wurden chemisch synthetisiert, an eine makromolekulare Trägersubstanz (Keyhole Limpet Hemacyanin) gekoppelt, und zur Immunisierung von 2 Kaninchen injiziert. Die erzeugten Antiseren wiesen einen hohen Antikörper-Titer auf und konnten erfolgreich sowohl zur Identifizierung von nativem Neurotrypsin aus

- 20 Gehirnextrakt der Maus als auch zur Identifizierung von recombinantem Neurotrypsin eingesetzt werden. Das angewandte Verfahren zur Erzeugung von Antikörpern kann auch zur Erzeugung von Antikörpern gegen die codierte Sequenz der Verbindung der Formel I angewendet werden.

25

Die erzeugten Antikörper gegen die Teilsequenzen der codierten Sequenzen der Formeln I oder II können zur Aufspürung und zur Isolierung von Varianten-Formen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise Allele oder Splice-Varianten, eingesetzt werden. Auch gentechnisch erzeugte Varianten der Verbindungen der Formeln I oder II können mit solchen Antikörpern aufgespürt und isoliert werden.

Beispiel 4:

Reinigung der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II

5 Zur Reinigung der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II können, neben konventionellen chromatographischen Methoden, wie beispielsweise Ionenaustauscher-Chromatographie, zwei affinitätschromatographische Methoden eingesetzt werden. Eine der affinitätschromatographischen Reinigungsprozeduren basiert auf der Verfügbarkeit von Antikörpern. Durch Kopplung
10 der Antikörper an eine chromatographische Matrix kann ein Reinigungsverfahren erzeugt werden, das in einem Schritt einen sehr hohen Grad an Reinheit der entsprechenden Verbindung verspricht.

15 Ein für die Reinigung der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I und II ebenfalls wichtiges Merkmal ist das Prolin-reiche, basische Segment am Aminoterminus. Es ist zu erwarten, dass, aufgrund der hohen Dichte an positiven Ladungen, dieses Segment die Bindung der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II an Heparin und Heparin-ähnliche Affinitätsmatrices vermittelt.
20 Dieses Prinzip ermöglicht auch die Isolierung, oder zumindest die Anreicherung von Varianten-Formen der codierten Sequenzen der Formeln I oder II, beispielsweise deren Allele oder Splice-Varianten. Gleichermassen kann die Heparin-Affinitätschromatographie auch zur Isolierung, oder zumindest zur Anreicherung, von spezieshomologen Proteinen der Verbindungen der Formeln I oder II eingesetzt werden.

25

Nachfolgend werden Angaben zu den Verbindungen der Formeln I oder II gemacht.

30

(1) ANGABEN ZUR VERBINDUNG DER FORMEL I (Neurotrypsin des Menschen)

5 (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3350 Basenpaare
- (B) ART: Nucleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

10 (ii) ART DES MOLEKÜLS: c-DNA zu m-RNA

(vi) URSPRÜNGLICHE HERKUNKFT:

15 (A) ORGANISMUS: Homo sapiens
(D) ENTWICKLUNGSSTADIUM: Foetalstadium
(F) GEWEBETYP: Gehirn

20 (vii) UNMITTELBARE HERKUNFT:

(A) BIBLIOTHEK: human fetal brain 5'-stretch plus cDNA library in the lambda gt10 vector; catalog No. HL 3003a; clontech, Palo Alto, CA, USA.

25 (B) CLONE: cDNA-Klone No.:
3-1, 3-2, 3-6, 3-7, 3-8, 3-10, 3-11, 3-12

3066497

- 16 -

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Signalpeptid
- (B) LAGE: 44 .. 103

5

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: reifes Peptid
- 10 (B) LAGE: 104 .. 2668

(ix) MERKMALE:

- 15 (A) NAME/SCHLÜSSEL: codierende Sequenz
- (B) LAGE: 44 .. 2668

(ix) MERKMALE:

- 20 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Protein-reiches basisches Segment
- (B) LAGE: 104 .. 319

25 (ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Kringle-Domäne
- (B) LAGE: 320 .. 538

30

5 (ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 1
(B) LAGE: 551 .. 856

10

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 2
10 (B) LAGE: 881 .. 1186

15 (ix) MERKMALE:

- 15 (A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 3
(B) LAGE: 1202 .. 1504

20

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 4
(B) LAGE: 1541 .. 1846

25

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: proteolytische Domäne
(B) LAGE: 1898 .. 2668

30

06.6.97

- 18 -

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Histidin der katalytischen Triade
(B) LAGE: 2069 - 2071

5

(ix) MERKMALE:

- 10 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Asparaginsäure der katalytischen Triade
(B) LAGE: 2219 - 2221

(ix) MERKMALE:

- 15 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Serin der katalytischen Triade
(B) LAGE: 2516 .. 2518

20

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: PolyA-Signal
(B) LAGE: 2873 .. 2878

25 (ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: PolyA-Signal
(B) LAGE: 3034 .. 3039

30

(ix) MERKMALE:

- 19 -

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: PolyA-Signal
- (B) LAGE: 3215 .. 3220

5 (ix) MERKMALE

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR
- (B) LAGE: 2669 .. 3350

10

(ix) MERKMALE

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
- (B) LAGE: 1 .. 43

906/97

- 20 -

Verbindung der Formel I (Neurotrypsin des Menschen)

CGGAAGCTGG GGAGCATGGA CCAGACCCCG CAGCGCTGGC ACC ATG ACG CTC GCC Met Thr Leu Ala	55
-20	
CGC TTC GTG CTA GCC CTG ATG TTA GGG GCG CTC CCC GAA GTG GTC GGC Arg Phe Val Leu Ala Leu Met Leu Gly Ala Leu Pro Glu Val Val Gly -15 -10 -5 -1	103
TTT GAT TCT GTC CTC AAT GAT TCC CTC CAC CAC AGC CAC CGC CAT TCG Phe Asp Ser Val Leu Asn Asp Ser Leu His His Ser His Arg His Ser 1 5 10 15	151
CCC CCT GCG GGT CCG CAC TAC CCC TAT TAC CTT CCC ACC CAG CAG CGG Pro Pro Ala Gly Pro His Tyr Pro Tyr Tyr Leu Pro Thr Gln Gln Arg 20 25 30	199
CCC CCG ACG ACG CGT CCG CCG CCT CTC CCG CGC TTC CCG CGC CCC Pro Pro Thr Thr Arg Pro Pro Pro Leu Pro Arg Phe Pro Arg Pro 35 40 45	247
CCG CGG GCG CTC CCT GCC CAG CGC CCG CAC GCC CTC CAG GCC GGG CAC Pro Arg Ala Leu Pro Ala Gln Arg Pro His Ala Leu Gln Ala Gly His 50 55 60	295
ACG CCC CGG CCG CAC CCC TGG GGC TGC CCC GCC GGC GAG CCA TGG GTC Thr Pro Arg Pro His Pro Trp Gly Cys Pro Ala Gly Glu Pro Trp Val 65 70 75 80	343
AGC GTG ACG GAC TTC GGC GCC CCG TGT CTG CGG TGG GCG GAG GTG CCA Ser Val Thr Asp Phe Gly Ala Pro Cys Leu Arg Trp Ala Glu Val Pro 85 90 95	391
CCC TTC CTG GAG CGG TCG CCC CCA GCG AGC TGG GCT CAG CTG CGA GGA Pro Phe Leu Glu Arg Ser Pro Pro Ala Ser Trp Ala Gln Leu Arg Gly 100 105 110	439
CAG CGC CAC AAC TTT TGT CGG AGC CCC GAC GGC GCG GGC AGA CCC TGG Gln Arg His Asn Phe Cys Arg Ser Pro Asp Gly Ala Gly Arg Pro Trp 115 120 125	487
TGT TTC TAC GGA GAC GCC CGT GGC AAG GTG GAC TGG GGC TAC TGC GAC Cys Phe Tyr Gly Asp Ala Arg Gly Lys Val Asp Trp Gly Tyr Cys Asp 130 135 140	535
TGC AGA CAC GGA TCA GTA CGA CTT CGT GGC AAA AAT GAG TTT GAA Cys Arg His Gly Ser Val Arg Leu Arg Gly Gly Lys Asn Glu Phe Glu 145 150 155 160	583
GCG ACA GTG GAA GTA TAT GCA AGT GGA GTT TGG GGC ACT GTC TGT AGC Gly Thr Val Glu Val Tyr Ala Ser Gly Val Trp Gly Thr Val Cys Ser 165 170 175	631
AGC CAC TGG GAT GAT TCT GAT GCA TCA GTC ATT TGT CAC CAG CTG CAG Ser His Trp Asp Asp Ser Asp Ala Ser Val Ile Cys His Gln Leu Gln 180 185 190	679

06/20/87

- 21 -

CTG GGA GGA AAA GGA ATA GCA AAA CAA ACC CCG TTT TCT GGA CTG GGC Leu Gly Gly Lys Gly Ile Ala Lys Gln Thr Pro Phe Ser Gly Leu Gly 195 200 205	727
CTT ATT CCC ATT TAT TGG AGC AAT GTC CGT TGC CGA GGA GAT GAA GAA Leu Ile Pro Ile Tyr Trp Ser Asn Val Arg Cys Arg Gly Asp Glu Glu 210 215 220	775
AAT ATA CTG CTT TGT GAA AAA GAC ATC TGG CAG GGT GGG GTG TGT CCT Asn Ile Leu Leu Cys Glu Lys Asp Ile Trp Gln Gly Gly Val Cys Pro 225 230 235 240	823
CAG AAG ATG GCA GCT GCT ACG TGT AGC TTT TCC CAT GGC CCA ACG Gln Lys Met Ala Ala Ala Val Thr Cys Ser Phe Ser His Gly Pro Thr 245 250 255	871
TTC CCC ATC ATT CGC CTT GCT GGA GGC AGC AGT GTG CAT GAA GGC CGG Phe Pro Ile Ile Arg Leu Ala Gly Gly Ser Ser Val His Glu Gly Arg 260 265 270	919
GTG GAG CTC TAC CAT GCT GGC CAG TGG GGA ACC GTT TGT GAT GAC CAA Val Glu Leu Tyr His Ala Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Gln 275 280 285	967
TGG GAT GAT GCC GAT GCA GAA GTG ATC TGC AGG CAG CTG GGC CTC AGT Trp Asp Asp Ala Asp Ala Glu Val Ile Cys Arg Gln Leu Gly Leu Ser 290 295 300	1015
GGC ATT GCC AAA GCA TGG CAT CAG GCA TAT TTT GGG GAA GGG TCT GGC Gly Ile Ala Lys Ala Trp His Gln Ala Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Gly 305 310 315 320	1063
CCA GTT ATG TTG GAT GAA GTA CGC TGC ACT GGG AAT GAG CTT TCA ATT Pro Val Met Leu Asp Glu Val Arg Cys Thr Gly Asn Glu Leu Ser Ile 325 330 335	1111
GAG CAG TGT CCA AAG AGC TCC TGG GGA GAG CAT AAC TGT GGC CAT AAA Glu Gln Cys Pro Lys Ser Ser Trp Gly Glu His Asn Cys Gly His Lys 340 345 350	1159
GAA GAT GCT GGA GTG TCC TGT ACC CCT CTA ACA GAT GGG GTC ATC AGA Glu Asp Ala Gly Val Ser Cys Thr Pro Leu Thr Asp Gly Val Ile Arg 355 360 365	1207
CTT GCA GGT GGG AAA GGC AGC CAT GAG GGT CGC TTG GAG GTA TAT TAC Leu Ala Gly Gly Lys Gly Ser His Glu Gly Arg Leu Glu Val Tyr Tyr 370 375 380	1255
AGA GGC CAG TGG GGA ACT GTC TGT GAT GAT GGC TGG ACT GAG CTG AAT Arg Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Gly Trp Thr Glu Leu Asn 385 390 395 400	1303
ACA TAC GTG GTT TGT CGA CAG TTG GGA TTT AAA TAT GGT AAA CAA GCA Thr Tyr Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Phe Lys Tyr Gly Lys Gln Ala 405 410 415	1351
TCT GCC AAC CAT TTT GAA GAA AGC ACA GGG CCC ATA TGG TTG GAT GAC Ser Ala Asn His Phe Glu Glu Ser Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asp 420 425 430	1399

06/6/97

GTC AGC TGC TCA GGA AAG GAA ACC AGA TTT CTT CAG TGT TCC AGG CGA Val Ser Cys Ser Gly Lys Glu Thr Arg Phe Leu Gln Cys Ser Arg Arg 435 440 445	1447
CAG TGG GGA AGG CAT GAC TGC AGC CAC CGC GAA GAT GTT AGC ATT GCC Gln Trp Gly Arg His Asp Cys Ser His Arg Glu Asp Val Ser Ile Ala 450 455 460	1495
TGC TAC CCT GGC GGC GAG GGA CAC AGG CTC TCT CTG GGT TTT CCT GTC Cys Tyr Pro Gly Gly Glu His Arg Leu Ser Leu Gly Phe Pro Val 465 470 475 480	1543
AGA CTG ATG GAT GGA GAA AAT AAG AAA GAA GGA CGA GTG GAG GTT TTT Arg Leu Met Asp Gly Glu Asn Lys Lys Glu Gly Arg Val Glu Val Phe 485 490 495	1591
ATC AAT GGC CAG TGG GGA ACA ATC TGT GAT GAT GGA TGG ACT GAT AAG Ile Asn Gly Gln Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Thr Asp Lys 500 505 510	1639
GAT GCA GCT GTG ATC TGT CGT CAG CTT GGC TAC AAG GGT CCT GCC AGA Asp Ala Ala Val Ile Cys Arg Gln Leu Gly Tyr Lys Gly Pro Ala Arg 515 520 525	1687
GCA AGA ACC ATG GCT TAC TTT GGA GAA GGA AAA GGA CCC ATC CAT GTG Ala Arg Thr Met Ala Tyr Phe Gly Glu Gly Lys Gly Pro Ile His Val 530 535 540	1735
GAT AAT GTG AAG TGC ACA GGA AAT GAG AGG TCC TTG GCT GAC TGT ATC Asp Asn Val Lys Cys Thr Gly Asn Glu Arg Ser Leu Ala Asp Cys Ile 545 550 555 560	1783
AAG CAA GAT ATT GGA AGA CAC AAC TGC CGC CAC AGT GAA GAT GCA GGA Lys Gln Asp Ile Gly Arg His Asn Cys Arg His Ser Glu Asp Ala Gly 565 570 575	1831
GTT ATT TGT GAT TAT TTT GGC AAG AAG GCC TCA GGT AAC AGT AAT AAA Val Ile Cys Asp Tyr Phe Gly Lys Lys Ala Ser Gly Asn Ser Asn Lys 580 585 590	1879
GAG TCC CTC TCA TCT GTT TGT GGC TTG AGA TTA CTG CAC CGT CGG CAG Glu Ser Leu Ser Ser Val Cys Gly Leu Arg Leu Leu His Arg Arg Gln 595 600 605	1927
AAG CGG ATC ATT GGT GGG AAA AAT TCT TTA AGG GGT GGT TGG CCT TGG Lys Arg Ile Ile Gly Gly Lys Asn Ser Leu Arg Gly Gly Trp Pro Trp 610 615 620	1975
CAG GTT TCC CTC CGG CTG AAG TCA TCC CAT GGA GAT GGC AGG CTC CTC Gln Val Ser Leu Arg Leu Lys Ser Ser His Gly Asp Gly Arg Leu Leu 625 630 635 640	2023
TGC GGG GCT ACG CTC CTG AGT AGC TGC TGG GTC CTC ACA GCA GCA CAC Cys Gly Ala Thr Leu Leu Ser Ser Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His 645 650 655	2071
TGT TTC AAG AGG TAT GGC AAC AGC ACT AGG AGC TAT GCT GTT AGG GTT Cys Phe Lys Arg Tyr Gly Asn Ser Thr Arg Ser Tyr Ala Val Arg Val 660 665 670	2119

966/07

- 23 -

GGA GAT TAT CAT ACT CTG GTA CCA GAG GAG TTT GAG GAA GAA ATT GGA Gly Asp Tyr His Thr Leu Val Pro Glu Glu Phe Glu Glu Glu Ile Gly 675 680 685	2167
GTT CAA CAG ATT GTG ATT CAT CGG GAG TAT CGA CCC GAC CGC AGT GAT Val Gln Gln Ile Val Ile His Arg Glu Tyr Arg Pro Asp Arg Ser Asp 690 695 700	2215
TAT GAC ATA GCC CTG GTT AGA TTA CAA GGA CCA GAA GAG CAA TGT GCC Tyr Asp Ile Ala Leu Val Arg Leu Gln Gly Pro Glu Glu Gln Cys Ala 705 710 715 720	2263
AGA TTC AGC AGC CAT GTT TTG CCA GCC TGT TTA CCA CTC TGG AGA GAG Arg Phe Ser Ser His Val Leu Pro Ala Cys Leu Pro Leu Trp Arg Glu 725 730 735	2311
AGG CCA CAG AAA ACA GCA TCC AAC TGT TAC ATA ACA GGA TGG GGT GAC Arg Pro Gln Lys Thr Ala Ser Asn Cys Tyr Ile Thr Gly Trp Gly Asp 740 745 750	2359
ACA GGA CGA GCC TAT TCA AGA ACA CTA CAA CAA GCA GCC ATT CCC TTA Thr Gly Arg Ala Tyr Ser Arg Thr Leu Gln Gln Ala Ala Ile Pro Leu 755 760 765	2407
CTT CCT AAA AGG TTT TGT GAA GAA CGT TAT AAG GGT CGG TTT ACA GGG Leu Pro Lys Arg Phe Cys Glu Glu Arg Tyr Lys Gly Arg Phe Thr Gly 770 775 780	2455
AGA ATG CTT TGT GCT GGA AAC CTC CAT GAA CAC AAA CGC GTG GAC AGC Arg Met Leu Cys Ala Gly Asn Leu His Glu His Lys Arg Val Asp Ser 785 790 795 800	2503
TGC CAG GGA GAC AGC GGA GGA CCA CTC ATG TGT GAA CGG CCC GGA GAG Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Met Cys Glu Arg Pro Gly Glu 805 810 815	2551
AGC TGG GTG GTG TAT GGG GTG ACC TCC TGG GGG TAT GGC TGT GGA GTC Ser Trp Val Val Tyr Gly Val Thr Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Gly Val 820 825 830	2599
AAG GAT TCT CCT GGT GTT TAT ACC AAA GTC TCA GCC TTT GTA CCT TGG Lys Asp Ser Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Ala Phe Val Pro Trp 835 840 845	2647
ATA AAA AGT GTC ACC AAA CTG TAA TTCTTCATGG AAACCTCAA GCAGCATTT Ile Lys Ser Val Thr Lys Leu *	2700
850 855	
AAACAAATGG AAAACTTGAA ACCCCCCACTA TTAGCACTCA GCAGAGATGA CAACAAATGG	2760
CAAGATCTGT TTTTGCTTTG TGTTGTGGTA AAAAATTGTG TACCCCTGC TGCTTTGAG	2820
AAATTTGTGA ACATTTTCAG AGGCCTCAGT GTAGTGGAAAG TGATAATCCT TAAATGAACA	2880
TTTTCTACCC TAATTCACT GGAGTGACTT ATTCTAAGCC TCATCTATCC CCTACCTATT	2940

966-97

- 24 -

TCTCAAAATC ATTCTATGCT GATTTACAA AAGATCATTT TTACATTGA ACTGAGAAC 3000
CCTTTAATT GAATCAGTGG TGTCTGAAAT CATATTAAAT ACCCACATT GACATAAAATG 3060
CGGTACCCCTT TACTACACTC ATGAGTGGCA TATTTATGCT TAGGTCTTTT CAAAAGACTT 3120
GACAAGAAAT CTTCATATTC TCTGTAGCCT TTGTCAAGTG AGGAAATCAG TGGTTAAAGA 3180
ATTCCACTAT AAACTTTAG GCCTGAATAG GAGTAGTAAA GCCTCAAGGA CATCTGCCTG 3240
TCACAATATA TTCTCAAAGT GATCTGATAT TTGGAAACAA GTATCCTTGT TGAGTACCAA 3300
GTGCTACAGA AACCATAAGA TAAAAACT TTCTACCTAC AGCGTGCCCCG 3350

(1) ANGABEN ZUR VERBINDUNG DER FORMEL II (Neurotrypsin der Maus)

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- 5 (A) LÄNGE: 2376 Basenpaare
(B) ART: Nucleinsäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

10 (ii) ART DES MOLEKÜLS: c-DNA zu m-RNA

(vi) URSPRÜNGLICHE HERKUNKFT:

- 15 (A) ORGANISMUS: Mus musculus
(D) ENTWICKLUNGSSTADIUM: Postnatal-Tag 10
(F) GEWEBETYP: Gehirn
(G) ZELLTYP: Neuronen

(vii) UNMITTELBARE HERKUNFT:

- 20 (A) BIBLIOTHEK: mouse brain cDNA library in the lambda Uni-ZAP-XR vector,
oligo (dT)-primed, from Balb c mice, postnatal day 20,
Cat. No.. 937 319; Stratagene, La Jolla, CA, USA

25

- (B) CLONE: cDNA clone no. 16

(vii) UNMITTELBARE HERKUNFT:

- 30 (A) BIBLIOTHEK: mouse brain cDNA library in the Lambda gt10 vector,
oligo(dT)- and random-primed, embryonic day 15,
Cat. No. ML 3002a; Clontech, Palo Alto, CA, USA

966.97

- 26 -

(B) CLONE: cDNA clone #25

5 (ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Signalpeptid

(B) LAGE: 24 .. 86

10 (ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: reifes Peptid

(B) LAGE: 87 .. 2306

15

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: codierende Sequenz

(B) LAGE: 24 .. 2306

20

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Protein-reiches basisches Segment

25 (B) LAGE: 90 .. 275

(ix) MERKMAL:

30 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Kringle-Domäne

(B) LAGE: 276 .. 494

(ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 1

5 (B) LAGE: 519 .. 824

(ix) MERKMALE:

10 (A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 2

(B) LAGE: 840 .. 1142

(ix) MERKMALE:

15

(A) NAME/SCHLÜSSEL: SRCR-Domäne 3

(B) LAGE: 1179 .. 1484

20 (ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: proteolytische Domäne

(B) LAGE: 1536 .. 2306

25

(ix) MERKMALE:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Histidin der katalytischen Triade

(B) LAGE: 1707 .. 1709

30

- (ix) MERKMAL:
- 5 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Asparaginsäure der katalytischen Triade
 (B) LAGE: 1857 .. 1859
- (ix) MERKMAL:
- 10 (A) NAME/SCHLÜSSEL: Serin der katalytischen Triade
 (B) LAGE: 2154 .. 2156
- (ix) MERKMAL:
- 15 (A) NAME/SCHLÜSSEL: PolyA-Signal
 (B) LAGE: 2324 .. 2329 und 2331 .. 2336
- (ix) MERKMAL:
- 20 (A) NAME/SCHLÜSSEL: PolyA-Bereich
 (B) LAGE: 2357 .. 2376
- 25 (ix) MERKMAL:
 (A) NAME/SCHLÜSSEL: 3'UTR
 (B) LAGE: 2307 .. 2341 oder 2307 .. 2356

- (ix) MERKMAL:
- (A) NAME/SCHLÜSSEL: 5'UTR
5 (B) LAGE: 1 .. 23

966.97

- 30 -

Verbindung der Formel II (Neurotrypsin der Maus)

GGACCACACT CGGCGCCGCA GCC ATG GCG CTC GCC CGC TGC GTG CTG GCT GTG Met Ala Leu Ala Arg Cys Val Leu Ala Val	53		
-20	-15		
ATT TTA GGG GCA CTG TCT GTA GTG GCC CGC GCT GAT CCG GTC TCG CGC Ile Leu Gly Ala Leu Ser Val Val Ala Arg Ala Asp Pro Val Ser Arg	101		
-10	-5	1	5
TCT CCC CTT CAC CGC CCG CAT CCG TCC CCA CCG CGT TCC CAA CAC GCG Ser Pro Leu His Arg Pro His Pro Ser Pro Pro Arg Ser Gln His Ala	149		
10	15	20	
CAC TAC CTT CCC AGC TCG CGG CGG CCA CCC AGG ACC CCG CGC TTC CCG His Tyr Leu Pro Ser Ser Arg Arg Pro Pro Arg Thr Pro Arg Phe Pro	197		
25	30	35	
CTC CCG CTG CGG ATC CCC GCT GCC CAG CGC CCG CAG GTC CTC AGC ACC Leu Pro Leu Arg Ile Pro Ala Ala Gln Arg Pro Gln Val Leu Ser Thr	245		
40	45	50	
GGG CAC ACG CCC CCG ACG ATT CCA CGC CGC TGC GGG GCA GGA GAG TCG Gly His Thr Pro Pro Thr Ile Pro Arg Arg Cys Gly Ala Gly Glu Ser	293		
55	60	65	
TGG GGC AAT GCC ACC AAC CTC GGC GTC CCG TGT CTA CAC TGG GAC GAG Trp Gly Asn Ala Thr Asn Leu Gly Val Pro Cys Leu His Trp Asp Glu	341		
70	75	80	85
GTG CCG CCC TTC CTG GAG CGG TCG CCC CCG GCC AGT TGG GCT GAG CTG Val Pro Pro Phe Leu Glu Arg Ser Pro Pro Ala Ser Trp Ala Glu Leu	389		
90	95	100	
CGA GGG CAG CCG CAC AAC TTC TGC CGG AGC CCG GAT GGC TCG GGC AGA Arg Gly Gln Pro His Asn Phe Cys Arg Ser Pro Asp Gly Ser Gly Arg	437		
105	110	115	
CCT TGG TGC TTC TAT CGG AAT GCC CAG GGC AAA GTA GAC TGG GGC TAC Pro Trp Cys Phe Tyr Arg Asn Ala Gln Gly Lys Val Asp Trp Gly Tyr	485		
120	125	130	
TGC GAT TGT GGT CAA GGC CCG GCG TTG CCC GTC ATT CGC CTT GTT GGT Cys Asp Cys Gly Gln Gly Pro Ala Leu Pro Val Ile Arg Leu Val Gly	533		
135	140	145	
GGG AAC AGT GGG CAT GAA GGT CGA GTG GAG CTG TAC CAC GCT GGC CAG Gly Asn Ser Gly His Glu Gly Arg Val Glu Leu Tyr His Ala Gly Gln	581		
150	155	160	165
TGG GGG ACC ATC TGT GAC GAC CAA TGG GAC AAT GCA GAC GCA GAC GTC Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Gln Trp Asp Asn Ala Asp Ala Asp Val	629		
170	175	180	
ATC TGT AGG CAG CTG GGG CTC AGT GGC ATT GCC AAA GCA TGG CAT CAG Ile Cys Arg Gln Leu Gly Leu Ser Gly Ile Ala Lys Ala Trp His Gln	677		
185	190	195	

06.6.1977

GCA CAT TTT GGG GAA GGA TCT GGC CCA ATA TTG TTG GAT GAA GTA CGC Ala His Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Leu Leu Asp Glu Val Arg 200 205 210	725
TGC ACC GGA AAC GAG CTG TCA ATT GAG CAA TGT CCA AAG AGT TCC TGG Cys Thr Gly Asn Glu Leu Ser Ile Glu Gln Cys Pro Lys Ser Ser Trp 215 220 225	773
GGC GAA CAT AAC TGT GGC CAT AAA GAA GAT GCT GGA GTG TCT TGT GTT Gly Glu His Asn Cys Gly His Lys Glu Asp Ala Gly Val Ser Cys Val 230 235 240 245	821
CCT CTA ACA GAT GGT GTC ATC AGA CTG GCA GGA AAA AGT ACC CAT Pro Leu Thr Asp Gly Val Ile Arg Leu Ala Gly Gly Lys Ser Thr His 250 255 260	869
GAA GGT CGC CTG GAG GTC TAC TAC AAG GGG CAG TGG GGG ACA GTC TGT Glu Gly Arg Leu Glu Val Tyr Tyr Lys Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys 265 270 275	917
GAT GAT GGC TGG ACT GAG ATG AAC ACA TAC GTG GCT TGT CGA CTG CTG Asp Asp Gly Trp Thr Glu Met Asn Thr Tyr Val Ala Cys Arg Leu Leu 280 285 290	965
GGA TTT AAA TAC GGC AAA CAG TCC TCT GTG AAC CAT TTT GAT GGC AGC Gly Phe Lys Tyr Gly Lys Gln Ser Ser Val Asn His Phe Asp Gly Ser 295 300 305	1013
AAC AGG CCC ATA TGG CTG GAT GAC GTC AGC TGC TCA GGA AAA GAA GTC Asn Arg Pro Ile Trp Leu Asp Asp Val Ser Cys Ser Gly Lys Glu Val 310 315 320 325	1061
AGC TTC ATT CAG TGT TCC AGG AGA CAG TGG GGA AGG CAT GAC TGC AGC Ser Phe Ile Gln Cys Ser Arg Arg Gln Trp Gly Arg His Asp Cys Ser 330 335 340	1109
CAT AGA GAA GAT GTG GGC CTC ACC TGC TAT CCT GAC AGC GAT GGA CAT His Arg Glu Asp Val Gly Leu Thr Cys Tyr Pro Asp Ser Asp Gly His 345 350 355	1157
AGG CTT TCT CCA GGT TTT CCC ATC AGA CTA GTG GAT GGA GAG AAT AAG Arg Leu Ser Pro Gly Phe Pro Ile Arg Leu Val Asp Gly Glu Asn Lys 360 365 370	1205
AAG GAA GGA CGA GTG GAG GTT TTT GTC AAT GGC CAA TGG GGA ACA ATC Lys Glu Gly Arg Val Glu Val Phe Val Asn Gly Gln Trp Gly Thr Ile 375 380 385	1253
TGC GAT GAC GGA TGG ACC GAT AAG CAT GCA GCT GTG ATC TGC CGG CAA Cys Asp Asp Gly Trp Thr Asp Lys His Ala Ala Val Ile Cys Arg Gln 390 395 400 405	1301
CTT GGC TAT AAG GGT CCT GCC AGA GCA AGG ACT ATG GCT TAT TTT GGG Leu Gly Tyr Lys Gly Pro Ala Arg Ala Arg Thr Met Ala Tyr Phe Gly 410 415 420	1349
GAA GGA AAA GGC CCC ATC CAC ATG GAT AAT GTG AAG TGC ACA GGA AAT Glu Gly Lys Gly Pro Ile His Met Asp Asn Val Lys Cys Thr Gly Asn 425 430 435	1397

966.97

- 32 -

GAG AAG GCC CTG GCT GAC TGT GTC AAA CAA GAC ATT GGA AGG CAC AAC Glu Lys Ala Leu Ala Asp Cys Val Lys Gln Asp Ile Gly Arg His Asn 440 445 450	1445
TGC CGC CAC AGT GAG GAT GCA GGA GTC ATC TGT GAC TAT TTA GAG AAG Cys Arg His Ser Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Asp Tyr Leu Glu Lys 455 460 465	1493
AAA GCA TCA AGT AGT GGT AAT AAA GAG ATG CTC TCA TCT GGA TGT GGA Lys Ala Ser Ser Ser Gly Asn Lys Glu Met Leu Ser Ser Gly Cys Gly 470 475 480 485	1541
CTG AGG TTA CTG CAC CGT CGG CAG AAA CGG ATC ATT GGT GGG AAC AAT Leu Arg Leu Leu His Arg Arg Gln Lys Arg Ile Ile Gly Gly Asn Asn 490 495 500	1589
TCT TTA AGG GGT GCC TGG CCT TGG CAG GCT TCC CTC AGG CTG AGG TCG Ser Leu Arg Gly Ala Trp Pro Trp Gln Ala Ser Leu Arg Leu Arg Ser 505 510 515	1637
GCC CAT GGA GAC GGC AGG CTG CTT TGT GGA GCT ACC CTT CTG AGT AGC Ala His Gly Asp Gly Arg Leu Leu Cys Gly Ala Thr Leu Leu Ser Ser 520 525 530	1685
TGC TGG GTC CTG ACA GCT GCA CAC TGC TTC AAA AGG TAC GGA AAC AAC Cys Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Phe Lys Arg Tyr Gly Asn Asn 535 540 545	1733
TCG AGG AGC TAT GCA GTT CGA GTT GGG GAT TAT CAT ACT CTG GTC CCA Ser Arg Ser Tyr Ala Val Arg Val Gly Asp Tyr His Thr Leu Val Pro 550 555 560 565	1781
GAG GAG TTT GAA CAA GAA ATA GGG GTT CAA CAG ATT GTG ATT CAC AGG Glu Glu Phe Glu Gln Glu Ile Gly Val Gln Gln Ile Val Ile His Arg 570 575 580	1829
AAC TAC AGG CCA GAC AGA AGC GAC TAT GAC ATT GCC CTG GTT AGA TTG Asn Tyr Arg Pro Asp Arg Ser Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Val Arg Leu 585 590 595	1877
CAA GGA CCA GGG GAG CAA TGT GCC AGA CTA AGC ACC CAC GTT TTG CCA Gln Gly Pro Gly Glu Gln Cys Ala Arg Leu Ser Thr His Val Leu Pro 600 605 610	1925
GCC TGT TTA CCT CTA TGG AGA GAG AGG CCA CAG AAA ACA GCC TCC AAC Ala Cys Leu Pro Leu Trp Arg Glu Arg Pro Gln Lys Thr Ala Ser Asn 615 620 625	1973
TGT CAC ATA ACA GGA TGG GGA GAC ACA GGT CGT GCC TAC TCA AGA ACT Cys His Ile Thr Gly Trp Gly Asp Thr Gly Arg Ala Tyr Ser Arg Thr 630 635 640 645	2021
CTA CAA CAA GCT GCT GTG CCT CTG TTA CCC AAG AGG TTT TGT AAA GAG Leu Gln Gln Ala Ala Val Pro Leu Leu Pro Lys Arg Phe Cys Lys Glu 650 655 660	2069
AGG TAC AAG GGA CTA TTT ACT GGG AGA ATG CTC TGT GCT GGG AAC CTC Arg Tyr Lys Gly Leu Phe Thr Gly Arg Met Leu Cys Ala Gly Asn Leu 665 670 675	2117

- 33 -

CAA GAA GAC AAC CGT GTG GAC AGC TGC CAG GGA GAC AGT GGA GGA CCA Gln Glu Asp Asn Arg Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro	2165
680 685 690	
CTC ATG TGT GAA AAG CCT GAT GAG TCC TGG GTT GTG TAT GGG GTG ACT Leu Met Cys Glu Lys Pro Asp Glu Ser Trp Val Val Tyr Gly Val Thr	2213
695 700 705	
TCC TGG GGG TAT GGA TGT GGA GTC AAA GAC ACT CCT GGA GTT TAT ACC Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Gly Val Lys Asp Thr Pro Gly Val Tyr Thr	2261
710 715 720 725	
AGA GTC CCC GCT TTT GTA CCT TGG ATA AAA AGT GTC ACC AGT CTG Arg Val Pro Ala Phe Val Pro Trp Ile Lys Ser Val Thr Ser Leu	2306
730 735 740	
TAACTTATGG AAAGCTCAAG AAATAGTAAA ACAGTAACTA TTCAGTCTTC AAAAAAAAAA	2366
AAAAAAAAAA	2376

Patentansprüche

1. Neurotrypsine der Formeln I und II

5

I: Neurotrypsin des Menschen

II: Neurotrypsin der Maus

einschliesslich der separaten, codierenden und codierten Sequenzen
10 dieser Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden und codierten Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden und codierten Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden oder codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen
15 der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden oder codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden oder codierten Sequenzen, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der Verbindungen der
20 Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der
25 Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons,
30 degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen.

2. Medikament, dadurch gekennzeichnet, dass es als wenigstens eine

aktive Verbindung entweder die codierte Sequenz oder die codierende Sequenz der Verbindung der Formel I oder der Formel II, oder die separaten Teilsequenzen der codierten und codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formel I oder II, wie zum Beispiel die codierenden oder codierten Sequenzen der katalytischen Domänen,
5 enthält, einschliesslich der codierenden oder codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden oder codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten, der codierenden oder codierten Sequenzen,
10 oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder
15 Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder
20 Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen.

3. Medikament, dadurch gekennzeichnet, dass es als wenigstens eine
25 aktive Verbindung eine Substanz enthält, welche die Funktion der codierten Sequenz der Verbindungen der Formeln I oder II verändert, zum Beispiel, indem es die katalytische Wirkung des codierten Proteins, oder eines Teils davon, vermindert oder verstärkt, oder indem es die Verweildauer des codierten Proteins an dessen Wirkungsort im Körper verkürzt oder verlängert.

30

4. Medikament, dadurch gekennzeichnet, dass es als wenigstens eine aktive Verbindung eine Substanz enthält, welche die Expression der codierenden oder codierten Sequenzen der Verbindungen der Formel I oder II verändert, zum

906.007

- 3 -

Beispiel indem es die Transkription der mRNA fördert oder hemmt, oder indem es die Translation der codierten Sequenzen der Formeln I oder II fördert oder hemmt.

5 5. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
es die Apoptose von Zellen des Nervensystems verhindert.

10 6. Medikament nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei
der Apoptose um Apoptose im Zusammenhang mit Schädigungen des
Nervengewebes handelt, wie beispielsweise Gehirninfarkt, oder Gehirnblutung, oder
Gehirntrauma.

15 7. Medikament nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei
der Apoptose um Apoptose im Zusammenhang mit Schädigungen des
Nervengewebes handelt, welche auf Grund von Sauerstoffmangel oder von
Vergiftungen auftreten.

20 8. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
es die Regeneration von verletztem, beschädigtem, unterentwickeltem, oder
fehlentwickeltem Gehirn- und/oder Nervengewebe beeinflusst.

25 9. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
es nach Gehirn- und/oder Nervenverletzungen oder nach der Zerstörung oder
Beschädigung von Gehirnarealen die Reorganisation von intakt gebliebenen Gehirn-,
respektive Nervenarealen fördert.

30 10. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
es pathologische Schmerzzustände verhindert, lindert oder behebt.

11. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
30 es zur Förderung der Gehirnleistung bei gesunden Personen, sowie bei Personen mit
reduzierter Gehirnleistung beiträgt.

12. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass

es Lern- und Gedächtnisfunktionen bei gesunden Personen, sowie bei Personen mit reduzierten Lern- und Gedächtnisfunktionen verbessert.

13. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
5 es Störungen aus dem Formenkreis der Störungen des psychischen Wohlbefindens,
oder der psychosomatischen Befindlichkeit, wie beispielsweise Nervosität oder
"Innere Unruhe", lindert oder behebt.

14. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
10 es Störungen im Bereich der emotionellen Funktionen, wie zum Beispiel
Angstzustände, lindert oder behebt.

15. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass
es psychiatrische Störungen lindert oder behebt.

16. Medikament nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es sich
um eine Störung aus dem Formenkreis der Schizophrenie und schizophrenieartiger
Störungen handelt, einschliesslich chronischer Schizophrenie, chronischer schizo-
affektiver Störungen, unspezifischer Störungen, einschliesslich akuter und
20 chronischer Schizophrenie verschiedener Ausprägung, wie beispielsweise schwere,
nicht-remittierende "Kraepelinsche" Schizophrenie, oder wie beispielsweise der DSM-
III-R-Prototyp der schizophrenieartigen Störungen, einschliesslich episodischer
schizophrener Störungen, einschliesslich wahnhafter schizophrenieartiger Störungen,
einschliesslich Schizophrenie-ähnlicher Persönlichkeitsstörungen, wie beispielsweise
25 schizophrener Perönlichkeitsstörungen mit milderer Symptomatik,
einschliesslich schizotypischer Persönlichkeitsstörungen, einschliesslich der latenten
Formen schizophrener oder schizophrenieartiger Störungen, einschliesslich nicht-
organischer psychotischer Störungen.

30 17. Medikament nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es sich
um Störungen aus dem Formenkreis der endogenen Depressionen oder aus dem
Formenkreis der manischen und manisch-depressiven Störungen handelt.

18. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es durch mangelhafte oder überfunktionelle Proteasen bedingte Störungen der Gehirnfunktion lindert oder behebt.
- 5 19. Medikament nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Protease Gewebe-Plasminogenaktivator, abgekürzt mit tPA, Urokinase-Plasminogenaktivator, abgekürzt mit uPA, oder Plasmin ist.
- 10 20. Medikament nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass es durch mangelhafte oder überfunktionelle Proteasen bedingte Störungen der Lungenfunktion lindert oder behebt.
- 15 21. Medikament nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Störung der Lungenfunktion um chronische Bronchitis oder Lungenemphysem handelt.
- 20 22. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Nucleotidsequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen, oder Teilsequenzen davon, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte bezüglich ihrer biologischen Aktivität den Translationsprodukten der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotid-Sequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder
- 25
- 30

Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, für die Herstellung recombinanter Proteine.

- 5 23. Verwendung von Proteinen mit den codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der Proteine mit den separaten Teilsequenzen der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die separaten katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der Proteine mit den codierten Sequenzen oder
10 Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der Proteine mit den codierten Aminosäuresequenzen, oder Teilsequenzen davon, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierten Sequenzen, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen
15 der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der Proteine mit den codierten Aminosäuresequenzen, oder Teilsequenzen davon, der an die codierenden
20 Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, als Zielstruktur für die Entwicklung von Pharmaca, zum Beispiel zur Hemmung oder Förderung der katalytischen Wirkung der codierten Proteine der Formeln I oder II.

25 24. Verwendung der Spezies-homologen Proteine, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die Spezies-homologen Proteine der Ratte, des Kaninchens, des Rindes, des Schafes, des Schweins, der Primaten, der Vögel, des Zebrafisches, der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), etc., einschliesslich der Teilsequenzen davon, wie beispielsweise die separaten katalytischen Domänen, einschliesslich der Splice-Varianten der Spezies-homologen Proteine, einschliesslich der Allele der Spezies-homologen Proteine, einschliesslich der Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Spezies-homologen

Verbindungen, oder deren Splice-Varianten, oder deren Allele, unter stringenten Verbindungen hybridisierenden Sequenzen, als Zielstruktur für die Entwicklung von Pharmaca, zum Beispiel zur Förderung oder Hemmung der katalytischen Wirkung der codierten Proteine der Formeln I oder II.

5

25. Verwendung der Proteine mit den codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der Proteine mit den separaten Teilsequenzen der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die separaten katalytischen Domänen, einschliesslich der Proteine mit den codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der Proteine mit den codierten Aminosäuresequenzen, oder Teilsequenzen davon, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierten Sequenzen, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formel I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Spezies-homologen Proteine der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die Spezies-homologen Proteine der Ratte, des Kaninchens, des Rindes, des Schafes, des Schweins, der Primaten, der Vögel, des Zebrafisches, der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), etc., einschliesslich der Teilsequenzen davon, wie beispielsweise die separaten katalytischen Domänen, für die Raumstrukturbestimmung, zum Beispiel der Raumstrukturbestimmung mittels Kristallographie oder Kernresonanzspektroskopie.
- 30 26. Verwendung der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die codierten Aminosäuresequenzen der separaten katalytischen Domänen der

- Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierten Aminosäuresequenzen, oder Teilen davon, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich
- 5 aller Sequenzvarianten der codierten Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der
- 10 Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der Aminosäuresequenzen der Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Sequenzen der Spezies-homologen Verbindungen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die
- 15 Sequenzen der Spezies-homologen Verbindungen der Ratte, des Kaninchens, des Rindes, des Schafes, des Schweins, der Primaten, der Vögel, des Zebrafisches, der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), etc.) einschliesslich der Teilsequenzen der Spezies-homologen Verbindungen, wie beispielsweise die Sequenzen der katalytischen Domäne der Spezies-homologen Verbindungen, für Vorhersagen der
- 20 Proteinstruktur mittels computerisierter Proteinstruktur-Vorhersage-Verfahren.

27. Verwendung der Raumstruktur der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der Raumstrukturen der separaten Teilsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise
- 25 die Raumstruktur der katalytischen Domäne, einschliesslich der Raumstruktur der codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der Raumstruktur der codierten Sequenzen, oder Teilsequenzen, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich der Raumstruktur aller Sequenzvarianten der codierten Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten

Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der Raumstrukturen der Translationsprodukte der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der

5 Raumstrukturen der Spezies-homologen Verbindungen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die Raumstruktur der Spezies-homologen Verbindungen, oder von Teilen davon, der Ratte, des Kaninchens, des Rindes, des Schafes, des Schweins, der Primaten, der Vögel, des Zebrafisches, der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), etc., als Zielstruktur für die Entwicklung von Pharmaca,

10 zum Beispiel zur Hemmung oder Förderung der katalytischen Wirkung der codierten Proteine der Formeln I oder II.

28. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden

15 Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen, oder Teilsequenzen, der den Verbindungen der Formeln

20 I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht

25 konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Verbindungen der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat

30 unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, in gentherapeutischen Anwendungen bei Menschen und bei Tieren, wie beispielsweise als Teile von Gentherapie-Vektoren oder wie beispielsweise als Teile von künstlichen

Chromosomen.

29. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, für sogenannte Cell-Engineering-Anwendungen zur Produktion von gentechnologisch veränderten Zellen, welche die codierten Sequenzen, oder Teile davon, der Verbindungen der Formeln I oder II produzieren, zum Beispiel zum Zweck zelltherapeutischer Anwendung als Medikament nach Anspruch 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, oder 21.

30. Verwendung der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierten Aminosäuresequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die codierte Aminosäuresequenz der katalytischen Domäne oder einer oder mehrerer der andern Domänen oder Segmente, einschliesslich der codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierten Sequenzen oder Teilsequenzen der den

Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierten Sequenzen, oder Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren biologische Aktivität derjenigen der codierten Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich ist, beispielsweise

5 Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der Translationsprodukte, oder Teilen davon, der an die codierenden Sequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich

10 der codierten Sequenzen der Spezies-homologen Verbindungen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die codierten Sequenzen der Spezies-homologen Verbindungen der Ratte, des Kaninchens, des Rindes, des Schafes, des Schweins, der Primaten, der Vögel, des Zebrafisches, der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), etc., einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierten

15 Sequenzen der Spezies-homologen Verbindungen der Verbindungen der Formeln I oder II, wie beispielsweise die codierte Aminosäuresequenz der katalytischen Domäne, oder einer oder mehrerer der andern Domänen oder Segmente, als Antigene zur Herstellung von Antikörpern, wie beispielsweise Antikörper, welche die Protease-Funktion hemmen oder fördern, oder Antikörper, welche für

20 immunhistochemische Studien eingesetzt werden können.

31. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die

25 codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen, oder Teilsequenzen, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der

30 codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht

- konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, für die Herstellung von transgenen Tieren, wie beispielsweise transgene Mäuse.
- 10 32. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen, oder Teilsequenzen, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, für die Inaktivierung oder Abänderung des entsprechenden Gens mittels gezielten Eingriffen am Gen durch sogenannte "Gene Targeting"-Techniken, wie beispielsweise der Elimination des Gens bei der Maus durch homologe Rekombination.

33. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der

Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den
5 Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen, oder Teilsequenzen, der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der
10 Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen, einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der
15 Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formeln I oder II definierten Nucleotidsequenzen, zur Diagnostik von Störungen im Gen, welches der Verbindung der Formel I zu Grunde liegt.

20

34. Verwendung der codierenden Nucleotidsequenzen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der separaten Teilsequenzen der codierenden Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II, wie zum Beispiel die codierenden Sequenzen der katalytischen Domänen der Verbindungen der Formeln I oder II, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Splice-Varianten, einschliesslich der codierenden Sequenzen oder Teilsequenzen der den Verbindungen der Formeln I oder II entsprechenden Allele, einschliesslich aller Sequenzvarianten der codierenden Sequenzen, oder von Teilen davon, der Verbindungen der Formeln I oder II, deren Translationsprodukte in ihrer biologischen Aktivität denjenigen der Verbindungen der Formeln I oder II gleich oder ähnlich sind, beispielsweise Sequenzvarianten der Verbindungen der Formeln I oder II, welche an den nicht konservierten Aminosäuresequenzpositionen von der Sequenz der Formeln I oder II abweichen,

- einschliesslich der an die codierenden Sequenzen, oder an Teile davon, unter stringenten Bedingungen hybridisierenden Sequenzen, einschliesslich der Nucleotidsequenzen, welche die durch die Verbindungen der Formeln I oder II codierten Proteine, oder Teile davon, codieren, aber, als Resultat unterschiedlicher
- 5 Verwendung alternativer Codons, degeneriert sind bezüglich der als Verbindungen der Formel I oder II definierten Nucleotidsequenzen, als Ausgangssequenz für gentechnische Modifikationen zum Zweck der Erzeugung von Medikamenten oder Gentherapie-Vektoren, welche im Vergleich zu entsprechenden Medikamenten oder Gentherapie-Vektoren, welche die codierende Nucleotidsequenz der Verbindungen
 - 10 der Formel I oder II enthalten, veränderte Eigenschaften haben, wie beispielsweise veränderte proteolytische Aktivität, veränderte proteolytische Spezifität, oder veränderte pharmakokinetische Eigenschaften.

066-97

- 1 -

Zusammenfassung

Es werden Neurotrypsine der Formeln I oder II, einschliesslich die separaten codierenden und codierten Sequenzen dieser Verbindungen der Formeln I oder II
5 beschrieben.

Diese Verbindungen können als wenigstens eine aktive Verbindung in einem Medikament verwendet werden.

10 Die codierten Peptidsequenzen dieser Verbindungen können als Zielsubstanzen (Targets) für die Entwicklung von Pharmaca verwendet werden.